

# 拉米夫定与阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化患者 96 周的临床观察

吴璐 马秀云 闫杰 李蔚莉 蔡皓东

**【摘要】** 目的 观察拉米夫定(LAM)和阿德福韦酯(ADV)治疗乙型肝炎后肝硬化患者的长期疗效。方法 采用随机、双盲对照的入组方法,选择慢性乙型肝炎肝硬化代偿期和失代偿期患者随机分组,分别给予 LAM 100 mg/d(LAM 治疗组)或 ADV 10 mg/d 治疗(ADV 治疗组),比较二者的疗效。结果 两种药物治疗 48 周后对病毒抑制效果相似,均能显著改善乙型肝炎肝硬化患者的肝功能。二者联合治疗的疗效显著优于单药治疗。单药治疗 48 周和联合治疗 48 周期间均无药物相关的不良反应发生。结论 LAM 与 ADV 治疗乙型肝炎肝硬化患者安全且有效,联合治疗后 95.5% 患者达到完全病毒学应答,患者的肝功能得以改善,生活质量也相应提高。

**【关键词】** 肝炎,乙型;肝硬化;拉米夫定;阿德福韦酯

**Clinical efficacy of lamivudine and adefovir dipivoxil therapy in patients with liver cirrhosis resulting from hepatitis B** WU Lu, MA Xiu-yun, YAN Jie, LI Wei-li, CAI Hao-dong. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: CAI Hao-dong, Email: chddt@163.com

**【Abstract】 Objective** To observe the long antiviral efficacy of lamivudine (LAM) versus adefovir dipivoxil (ADV) in treatment of patients with liver cirrhosis resulting from hepatitis B. **Methods** Double-blind and randomized recruitment was applied in compensated and decompensated liver cirrhosis patients with chronic hepatitis B (LAM treatment group and ADV treatment group, with the number of cases as 21 and 23, respectively). The dose were 100 mg/d of LAM and 10 mg/d of ADV, and the efficacy were evaluated, respectively. **Results** The virus suppressive efficacy were similar between LAM and ADV at the end of 48th week and both could significantly improve liver function in liver cirrhosis patients with chronic hepatitis B. The combination treatment of LAM and ADV exhibited significantly superior efficacy compared to either single LAM or single ADV treatment. There were no drug-related adverse reactions identified during either single therapy period or combination therapy period of the two drugs for 48 weeks. **Conclusions** The safety and efficacy profiles of LAM and ADV were confirmed in treatment of liver cirrhosis patients with chronic hepatitis B. Complete viral response was demonstrated among 95.5% patients with combination therapy, which also proved improvement in liver function and life quality.

**【Key words】** Hepatitis B; Liver cirrhosis; Lamivudine; Adefovir dipivoxil

乙型肝炎已成为危害人类健康的严重问题。全球约 20 亿人感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV),其中 3.5 亿为慢性乙型肝炎感染者,每年约 100 万人死于 HBV 感染所致的肝功能衰竭、肝硬化和原发性肝癌<sup>[1]</sup>。我国属于乙型肝炎的高流

行区,尽管实施乙肝疫苗计划免疫后,我国人群乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)的携带率从 1992 年的 9.75% 下降至 2006 年的 7.18%<sup>[2]</sup>,但全国仍有 2000 万~3000 万的慢性乙型肝炎患者<sup>[3]</sup>。慢性乙型肝炎是导致肝硬化的重要原因之一,每年约 2.1%~6.0% 的慢性乙型肝炎患者进展为肝硬化<sup>[4-5]</sup>,23% 的肝硬化患者 5 年内可能进展为失代偿期肝硬化<sup>[4]</sup>。目前乙型肝炎肝硬化治疗仍是临床的一个难题。本研究旨在观察拉米夫定(lamivudine, LAM)和阿德福韦酯(adefovir dipivoxil, ADV)抗病毒治疗的长期疗效,以供临床参考。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.05.003

基金项目:科技部十一五重大专项(No. 2008ZX10002-004);卫生部医药卫生科技发展研究中心项目(No. W200801001);首发基金重点支持课题(No. 2007-2044);首都特色临床医学技术发展研究项目(No. Z07050700690702)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院门诊部

通讯作者:蔡皓东,Email:chddt@163.com

## 资料与方法

### 一、试验设计

本研究为我国4省市8家医院协作完成的一项LAM和ADV治疗乙型肝炎肝硬化的前瞻性、多中心、随机、开放对照的临床研究中首都医科大学附属北京地坛医院分中心患者治疗情况的总结。试验设计采用随机、双盲对照的入组方法,选择慢性乙型肝炎肝硬化代偿期和失代偿期患者进行随机分组,分别接受LAM(商品名:贺普丁,葛兰素史克公司产品)100 mg/d或ADV(商品名:贺维力,葛兰素史克公司产品)10 mg/d治疗,比较二者的疗效;治疗24周和36周后分别将HBV DNA水平与治疗期间最低值进行比较,上升幅度 $> 1 \log_{10}$ 拷贝/ml或HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml的患者加用另一种药物(LAM或ADV)联合治疗,其余患者仍接受单药治疗直至48周;治疗48周后,所有患者均接受ADV和LAM联合治疗,继续观察联合治疗的临床疗效,共观察144周,现已完成96周的随访。所有患者除因治疗并发症应用利尿剂、降血糖药等,均未常规接受保肝药、免疫调节剂和抗肝纤维化中成药的治疗。

### 二、病例选择

1. 入选标准:①有慢性HBV感染史,HBsAg阳性,HBcAg阳性或阴性,ALT、AST和TBil正常或异常;②符合我国《慢性乙型肝炎防治指南》中乙型肝炎肝硬化的诊断标准,经影像学、生物化学或血液学检查有肝细胞合成功能障碍或门静脉高压症(如脾功能亢进或食管胃底静脉曲张)证据或组织学符合肝硬化诊断,Child-Pugh A级或B级;③HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml;④年龄18~70岁;⑤既往未接受过核苷(酸)类似物治疗。

2. 排除标准:①同时感染人类免疫缺陷病毒(HIV)、丙型肝炎病毒(HCV)或丁型肝炎病毒(HDV)者;②酒精性、自身免疫性或胆汁淤积性肝病等其他类型肝脏疾病所致的肝硬化;③可疑或确诊有肝脏肿瘤或其他恶性肿瘤;④AFP $> 50$  ng/ml;⑤患有其他免疫系统疾病、器官移植受者、正在接受免疫抑制或其他抗病毒药物治疗的患者;⑥近期(24周内)有胰腺炎病史,妊娠或哺乳期妇女。

### 三、观察指标

服药后每12周随访患者1次,观察HBV DNA载量的变化;ALT、AST和TBil复常率;计算终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分: $3.8 \times \ln[\text{胆红素}(\text{mg/dl})] + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.6 \times \ln[\text{血清肌酐}(\text{mg/dl})] + 6.4$ (病因:胆汁性或酒精性0,其他1);监测肝脏功能失代偿(腹水、

消化道出血、肝性脑病)的发生;通过超声和AFP测定并监测肝脏肿瘤;与药物相关或可能相关的不良反应;生活质量问卷调查。

### 四、实验室检查

实验室指标检查由本院临床实验室完成。采用干式化学法检测ALT和AST水平,两者正常参考值均为40 U/L;采用实时荧光定量PCR法检测HBV DNA载量,试剂盒购自上海科华医学技术有限公司,检测下限参考值为 $< 500$ 拷贝/ml( $2.7 \log_{10}$ 拷贝/ml);增强化学发光法(美国强生公司试剂盒)检测HBeAg/HBeAb,检测下限参考值为HBeAg $< 1.0$  S/CO, HBeAb $> 1.0$  S/CO。

### 五、统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行数据统计分析。率的比较采用Fisher精确概率法,计量资料采用秩和检验,治疗前后MELD评分采用配对样本 $t$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、入组病例基线情况

本研究共有53例患者参加筛选,最终44例符合入组标准,其中LAM组患者21例,ADV组患者23例。基线时两组的基本资料及临床特征中除HBeAg阳性患者例数( $P < 0.05$ )外,其余各指标差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

### 二、治疗48周后两组患者疗效的比较

LAM组治疗24周后所有患者均实现HBV DNA低于检测下限( $< 500$ 拷贝/ml)(见表2和图1),但治疗36周时有1例患者HBV DNA反弹至 $1.84 \times 10^6$ 拷贝/ml,加用ADV进行联合治疗;治疗48周后HBV DNA反弹 $\geq 1 \log_{10}$ 拷贝/ml的患者数增加至3例。ADV组治疗24周时只有60.9%(14/23)患者HBV DNA下降至检测值下限,治疗24周和36周后HBV DNA仍 $\geq 10^4$ 拷贝/ml者分别为5例和4例,其中1例患者在治疗28周时和2例患者在治疗36周时加用LAM联合治疗,无1例患者在治疗48周内发生HBV DNA反弹 $\geq 1 \log_{10}$ 拷贝/ml。治疗48周后,LAM和ADV单药治疗组患者HBV DNA低于检测下限的比率分别为76.2%和69.6%,差异无统计学意义。结果表明,LAM抗病毒作用强于ADV,但病毒耐药发生率高,两者治疗48周时对病毒抑制效果无显著差异,与8家医院总的研究结果一致<sup>[4]</sup>。

治疗前两组患者ALT、AST和TBil中至少有两项异常者为18例,分别占85.7%和78.3%。治疗48周后以上3项指标完全恢复正常者中LAM组10例(55.5%),ADV组9例(50.0%),两组肝功能复

常率相似( $P = 0.866$ )。两组患者治疗 48 周后除 ADV 组中仍有 1 例 Child-Pugh 评分为 B 级,其余患者均为 A 级( $P = 0.784$ )。治疗 48 周后与治疗前相比,两组患者的 MELD 评分均显著下降,分别下降( $1.69 \pm 2.74$ )和( $1.33 \pm 2.63$ ),但差异无统计学意义( $P = 0.6605$ ),表 3。结果提示 LAM 和 ADV 均能显著改善乙型肝炎肝硬化患者的肝脏功能。

表 2 两组患者 HBV DNA 低于检测下限的比率[例(%)]

组别	例数	12 周	24 周	36 周	48 周
LAM 组	21	18(80.9)	21(100)	20(95.2)	16(76.2)
ADV 组	23	11(47.8)	14(60.9)	16(69.6)	16(69.6)
$\chi^2$		7.0132	10.3304	4.8636	0.2429
$P$		0.008	0.001	0.027	0.622

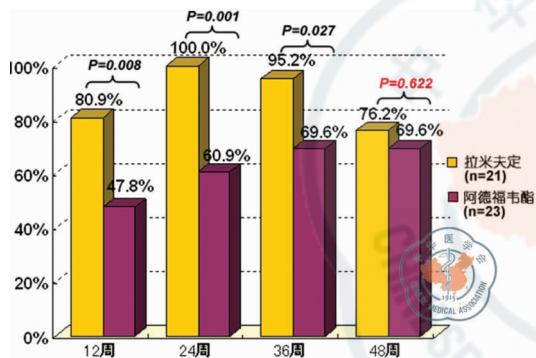


图 1 两组患者 HBV DNA 低于检测下限比率示意图

### 三、联合治疗的疗效观察

治疗 48 周后,所有患者进入 LAM 和 ADV 联合治疗阶段。治疗 96 周时,两组患者中除 2 例 HBV DNA 仍处于 500 ~ 1000 拷贝/ml 外,其余患者 HBV DNA 均 < 500 拷贝/ml,无 1 例患者发生病毒学反弹。提示联合治疗的疗效显著优于两种药物的单药治疗。

治疗 96 周后,70.5% 患者的 ALT、AST 和 TBil 水平完全恢复正常,所有患者 Child-Pugh 评分均恢复为 A 级。

生活质量问卷调查显示生活质量改善者 38 例(86.4%),无明显变化者 4 例(9.1%),下降者 2 例(4.5%)。

### 四、治疗期间肝功能失代偿及肝细胞癌的发生

治疗 96 周期间,基线有少量腹水的 4 例患者腹水均消失,停用利尿剂后无 1 例复发。除 1 例患者在治疗 58 周时发生上消化道出血,其余患者均无腹水、消化道出血和肝性脑病等新出现的肝功能失代偿事件发生。5 例治疗前反复住院的患者治疗后无 1 例再次入院。所有患者每隔 24 周检测 1 次 AFP,同时进行超声检查以监测肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的发生情况。3 例患者分别于治疗 12 周、70 周和 72 周发现肝细胞癌,其中 1 例患者于治疗 84 周后死亡,2 例经介入治疗后继续参加研究。治疗 96 周内患者 HCC 的发生率为 6.8% (3/44)。除 1 例患者 HCC 发生较早(治疗 12 周)外,其余 2 例在发生 HCC 前病毒复制均已达到完全抑制。

表 1 两组患者基本资料和临床特征比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	性别 (男/女,例)	HBV 感染家族史 (阳性/阴性,例)	HBeAg (阳性/阴性,例)	HBV DNA ( $\log_{10}$ 拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$ )	ALT (U/L, $\bar{x} \pm s$ )
LAM 组	21	46.5 $\pm$ 9.8	18/3	10/11	6/15	5.29 $\pm$ 0.67	63.2 $\pm$ 38.1
ADV 组	23	45.1 $\pm$ 11.8	15/8	14/9	15/8	5.35 $\pm$ 0.95	56.8 $\pm$ 41.6
统计量		$t = 0.4258$	$\chi^2 = 2.4596$	$\chi^2 = 0.7774$	$\chi^2 = 5.9089$	$t = 0.2399$	$t = 0.5305$
$P$		0.6749	0.117	0.378	0.015	0.8116	0.5988
组别	例数	血小板 ( $\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$ )	白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	Child-Pugh 分级 (A/B/C, 例)	MELD 评分 ( $\bar{x} \pm s$ )	并发症 (腹水/脾切除/出血, 例)	
LAM 组	21	110.9 $\pm$ 76.0	43.1 $\pm$ 5.8	19/2/0	6.04 $\pm$ 2.8	2/1/0	
ADV 组	23	108.0 $\pm$ 82.1	44.9 $\pm$ 4.7	20/3/0	5.43 $\pm$ 2.3	2/2/1	
统计量		$t = 0.1212$	$t = 1.1354$	$\chi^2 = 0.1350$	$t = 0.7925$	$\chi^2 = 1.2450$	
$P$		0.9041	0.2627	0.713	0.4325	0.742	

表 3 两组患者治疗 48 周时 MELD 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	例数	基线	48 周	$\Delta$ MELD	两组治疗前后的比较	
					<i>t</i>	<i>P</i>
LAM 组	21	6.04 ± 2.80	4.35 ± 2.10	1.69 ± 2.74	2.826	0.010
ADV 组	23	5.43 ± 2.30	4.21 ± 2.30	1.33 ± 2.63	2.416	0.024
两组间比较						
<i>t</i>		0.7925	0.2152	0.4423		
<i>P</i>		0.4325	0.8306	0.6605		

### 五、不良反应

两组患者单药治疗期间发生率居前 5 位的不良反应为咽痛、感冒、腹泻、发热和牙痛(表 4), 两组发生情况相似, 差异无统计学意义。单药和联合治疗 96 周期间无药物相关的不良反应发生, 患者每 12 周监测 1 次肾功能、血糖、肌酸激酶、血淀粉酶、电解质、血常规、尿常规和凝血酶原时间等指标, 并未发现与药物相关的以上指标的改变。服用 ADV 的患者无 1 例出现低血磷及血清肌酐水平升高。

表 4 两组患者单药治疗 48 周期间不良事件发生情况(例)

组别	例数	咽痛	感冒	腹泻	发热	牙痛
LAM 组	21	3	2	1	1	1
ADV 组	23	4	3	2	1	1
<i>P</i>		0.778	0.713	0.605	0.947	0.947

### 讨 论

持续 HBV 活动性复制和肝脏炎症坏死是慢性乙型肝炎进展至肝硬化的主要决定因素<sup>[5]</sup>。尽管病毒复制和炎症坏死程度在肝硬化期可有所减弱, 但至少 1/3 ~ 1/2 的 HBV 相关肝硬化患者仍存在 HBV 活动性复制。肝硬化进展期 HBV 和宿主间相互作用仍持续, 每年约 10% ~ 20% 的患者发生肝病活动, 早期肝硬化的发病率更为频繁; 每年约 3% ~ 5% 的患者发生黄疸、腹水、肝性脑病或食管曲张静脉破裂出血。HBeAg 或 HBV DNA 血清阳性的患者发生肝功能失代偿的危险性较 HBeAg 和 HBV DNA 阴性患者高 4 倍<sup>[5]</sup>。因此, 只有进行抗病毒治疗持续抑制 HBV 复制, 才能减少并发症的发生, 提高患者的生存率并改善其生活质量。

LAM 和 ADV 是我国临床上应用最为广泛的两种口服抗 HBV 核苷(酸)类似物。我国已有多项有关 LAM 与 ADV 单药或联合治疗乙型肝炎肝硬化的小样本对照研究<sup>[6-13]</sup>, 但多为 1 年内短期观察, 长期研究的报道较少<sup>[14]</sup>。本研究对 LAM 和 ADV 单药治疗乙型肝炎肝硬化患者进行 48 周对照观察, 并于 48

周后进行联合治疗, 观察二者在肝硬化患者中的长期疗效及安全性。

研究结果证实, LAM 的抗病毒作用强于 ADV, LAM 治疗 24 周时所有患者的 HBV DNA 均 < 500 拷贝/ml; 但继续治疗后, 23.8% 患者发生 HBV DNA 反弹, 需加用 ADV 以对抗 LAM 耐药的 HBV。ADV 治疗 48 周期间, 69.6% 患者的 HBV DNA 平稳下降, 最终实现低于检测下限; 但有 30.4% 患者治疗 48 周后血清 HBV DNA 水平仍未达到有效抑制 (< 500 拷贝/ml), 须加用 LAM 进行联合治疗。LAM 或 ADV 单药治疗 48 周, HBV DNA 低于检测下限的比率及肝功能复常率相似。LAM 和 ADV 联合治疗后, 95.5% (42/44) 患者的 HBV DNA 水平均 < 500 拷贝/ml, 且治疗 96 周后无 1 例患者发生 HBV DNA 反弹, 显著优于两药的单药治疗。提示 LAM 或 ADV 单药治疗各有优缺点: LAM 抗病毒作用强于 ADV, 但容易发生病毒耐药; ADV 抗病毒作用稍弱, 但很少发生耐药, 且对 LAM 耐药的 HBV 有效。两药联合治疗可有效提高抗病毒疗效, 防止耐药的发生。

研究结果显示, 抗病毒治疗可明显改善乙型肝炎肝硬化患者的肝功能, 本研究中 70.5% 患者的肝功能恢复正常, 同时生活质量得以改善, 肝功能失代偿事件减少, 住院时间缩短, 进一步证实抗病毒治疗不仅是慢性乙型肝炎治疗的关键, 也是乙型肝炎肝硬化治疗的关键, 只要有适应证且条件允许, 就应进行规范的抗病毒治疗<sup>[15]</sup>。同时, 本研究也进一步证实了 LAM 或 ADV 治疗乙型肝炎肝硬化患者的耐受性好, 且长期应用安全性较高<sup>[14]</sup>。

本研究结果也显示抗病毒治疗并不能有效预防肝硬化患者 HCC 的发生。治疗 96 周内, HCC 发生率为 6.8%, 其发生与病毒应答无关, 这与希腊的一项队列研究结果相似<sup>[16]</sup>。提示在有效的抗病毒治疗下, 肝硬化仍是 HCC 的危险因素, 需要定期实施有效的手段对 HCC 进行监测。

总之, LAM 与 ADV 治疗乙型肝炎肝硬化患者均安全且有效, 其联合治疗可使 95.5% 的患者达到完全病毒学应答, 使患者肝功能得到改善, 生活质量相应提高, 但治疗期间仍要密切监测 HCC 的发生。

## 参 考 文 献

- 1 World Health Organization. Hepatitis B. World Health Organization Fact Sheet 204 dex. 2000. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/in.html>.
- 2 梁晓峰. 我国病毒性肝炎流行特征及对策. 临床肝胆病杂志, 2010, 26(6):561-564.
- 3 中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华流行病学杂志, 2006, 27(1):79-88.
- 4 姚光弼, 计焱焱, 王虹, 等. 中国慢性乙型肝炎抗病毒治疗临床新进展. 中国医学论坛报, 2010. <http://www.cmt.com.cn/>.
- 5 谢青, 桂红莲. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的抗病毒治疗. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(11):837-838.
- 6 杨清, 龚作炯, 胡丹凤. 阿德福韦酯和拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床观察. 中华肝脏病杂志, 2007, 15(11):821-824.
- 7 杨丹红, 谢世峰, 王英民, 等. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化的病毒学应答. 中华肝脏病杂志, 2008, 16(6):473-474.
- 8 廖绍筑, 陈少兴, 汤净. 阿德福韦酯和拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化的疗效比较. 实用医学杂志, 2010, 26(1):114-115.
- 9 贾继珍, 赵淑芳, 汪雪琦, 等. 拉米夫定初始联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎失代偿期肝硬化疗效观察. 中国医药导报, 2010, 7(16):77-78.
- 10 杜美英, 徐焕新, 张竞, 等. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化疗效观察. 实用临床医学, 2009, 10(3):18-19, 22.
- 11 程全红, 陈川英, 易三水, 等. 阿德福韦酯和拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的疗效观察. 实用临床医学, 2009, 10(8):16-17, 20.
- 12 蒋远明, 唐坤伦, 谢巍, 等. 阿德福韦酯联合拉米夫定治疗代偿期乙型肝炎肝硬化疗效观察. 寄生虫病与感染性疾病, 2009, 7(4):195-197.
- 13 霍丽亚. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床观察. 实用肝脏病杂志, 2008, 11(6):378-379.
- 14 李惠珍, 周小平, 李玉珍, 等. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗活动性乙型肝炎肝硬化三年疗效观察. 实用肝脏病杂志, 2009, 12(4):265-267.
- 15 中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 临床肝胆病杂志, 2011, 27(1):1-16.
- 16 Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, et al. Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral (s) starting with lamivudine monotherapy: results of the nationwide HEPNET. Greece cohort study. Gut, 2011, 60(8):1109-1116.

(收稿日期:2011-08-29)

(本文编辑:孙荣华)

吴璐, 马秀云, 闫杰, 等. 拉米夫定与阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化患者96周的临床观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2012, 6(5):384-388.

1915  
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION  
中华医学会儿